

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОМБИВИР (COMBIVIR)

## Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Комбивир

## МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ / ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ

Зидовудин+Ламивудин

Химическое название: *зидовудин*: 3'-азидо-3'-деокситимидин; *ламивудин*: [(2R-цис)-4-амино-1-(2R-гидроксиметил-[1,3]оксатиолан-5S-ил)-1H-пиримидин-2-он.

**Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые оболочкой.

## Состав препарата

**Активное вещество:** ламивудин 150 мг, зидовудин 300 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят тип А, кремний коллоидный безводный, магния стеарат. **Оболочка таблетки:** опадрай белый YS-1-7706-G: гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400, полисорбат 80.

## Описание

Таблетки, покрытые оболочкой, овальной формы, белого или почти белого цвета с риской на каждой стороне таблетки и выгравированной надписью "GXFC3" на каждой стороне таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противовирусное средство

**Код АТХ:** [J05AB].

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### Фармакодинамика

Ламивудин и зидовудин являются высокоэффективными избирательными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Ламивудин является синергистом зидовудина в отношении угнетения репликации ВИЧ в культуре клеток. Оба препарата последовательно метаболизируются внутриклеточными киназами до 5'-трифосфата (ТФ). Ламивудина-ТФ и зидовудина-ТФ являются субстратами для обратной транскриптазы ВИЧ и конкурентными ингибиторами этого фермента. Однако противовирусная активность препаратов обусловлена преимущественно включением их монофосфатной формы в цепь вирусной ДНК, в результате чего происходит разрыв цепи. Трифосфаты ламивудина и зидовудина обладают значительно меньшим сродством к ДНК-полимеразам человеческих клеток.

*In vitro* ламивудин демонстрирует низкую цитотоксичность по отношению к лимфоцитарным и моноцитарно-макрофагальным колониям и к ряду клеток-предшественников красного костного мозга. Таким образом, ламивудин обладает широким терапевтическим индексом.

Резистентность ВИЧ-1 к ламивудину обусловлена мутацией в кодоне M184V рядом с активным центром обратной транскриптазы ВИЧ. Этот штамм выделяется как *in vitro*, так как и у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусные режимы терапии, включающие ламивудин.

Штаммы вирусов с M184V мутацией демонстрируют значительное снижение чувствительности к ламивудину и показывают меньшую репликативную активность *in vitro*. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что зидовудин-резистентные изоляты вирусов могут развить чувствительность к зидовудину, если они приобретут резистентность к ламивудину. Клиническое значение этого явления неясно.

Перекрестная чувствительность, обусловленная M184V мутацией в обратной транскриптазе ВИЧ, ограничивает применение всех препаратов класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). Зидовудин и ставудин сохраняют их антиретровирусную активность в отношении ламивудин-резистентных штаммов ВИЧ-1. Абакавир проявляет антиретровирусные свойства в отношении ламивудин-резистентных ВИЧ-1, чья резистентность обусловлена только M184V мутацией. M184V мутантные штаммы проявляют сниженную в 4 раза чувствительность к диданозину и залцитабину; клиническое значение этого явления еще неясно.

Резистентность к аналогам тимидина (таким как зидовудин) хорошо описана и соотносится с последовательным накоплением вплоть до 6 специфических мутаций обратной транскриптазы ВИЧ в кодонах 41, 67, 70, 210, 215 и 219. Вирусы приобретают фенотипическую резистентность к аналогам тимидина посредством комбинации мутаций в кодонах 41 и 215 или накоплением, по

крайней мере, четырех или шести мутаций. Эти мутации на фоне применения аналогов тимидина сами по себе не являются причиной высокой перекрестной резистентности к другим нуклеозидам, что позволяет впоследствии применять другие одобренные НИОТ.

Различают два типа развития мутаций, ведущих к мультирезистентности, первый тип – мутации вирусной обратной транскриптазы в кодонах 62, 75, 77, 116 и 151, второй тип – Т69S мутации с вставкой в положение 6-й пары азотистых оснований, соответствующих этой позиции, что сопровождается появлением фенотипической резистентности к зидовудину и другим НИОТ. Любой из этих типов мутаций, приводящих к развитию мультирезистентности, существенно ограничивает возможности лечения.

В клинических исследованиях применение комбинации ламивудина и зидовудина приводило к снижению ВИЧ-1 нагрузки и увеличению CD4<sup>+</sup> клеток. Клинические данные свидетельствуют о том, что применение комбинации ламивудина и зидовудина или комбинации ламивудина и зидовудин-содержащих режимов терапии приводит к существенному снижению риска прогрессирования заболевания и смертности.

По отдельности, монотерапия ламивудином или зидовудином приводила к возникновению изолятов ВИЧ со сниженной чувствительностью к этим препаратам *in vitro*. Клинические данные свидетельствуют о том, что комбинированная терапия ламивудином и зидовудином задерживает появление зидовудин-резистентных штаммов у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии (АРТ).

Клиническое значение выявленной *in vitro* вирусной чувствительности к зидовудину и ламивудину исследуется.

Комбинированная терапия ламивудином и зидовудином широко используется как компонент АРТ совместно с другими антиретровирусными препаратами этого же класса (НИОТ) или других классов (ингибиторы протеазы ВИЧ [ИП], нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [ННИОТ]).

Комбинированные режимы антиретровирусной терапии, включающие ламивудин эффективны в лечении пациентов, ранее не получавших антиретровирусных препаратов, и пациентов, у которых выделены штаммы ВИЧ с M184V мутацией.

**Профилактика заражения:**

Международные руководства рекомендуют применение комбинации ламивудина и зидовудина в течение 1-2 часов после контакта с ВИЧ-инфицированной кровью (например, после укола иглой). В случае высокого риска заражения ингибиторы протеазы должны быть также включены в режим профилактики.

Курс профилактики антиретровирусными средствами должен составлять 4 недели. Несмотря на немедленно назначенное лечение, сероконверсия все же может возникнуть.

## **Фармакокинетика**

### **Всасывание**

Ламивудин и зидовудин хорошо всасываются из кишечника. У взрослых после приема внутрь биодоступность ламивудина составляет 80-85%, а зидовудина - 60-70%.

Исследование биоэквивалентности было проведено с целью сравнения препарата Комбивир с препаратами Эпивир (таблетки 150 мг) и Ретровир (таблетки 300 мг), принятыми внутрь одновременно, при этом исследовались степень всасывания и влияние пищи. Прием препарата Комбивир эквивалентен приему натошак препаратов Эпивир и Ретровир.

После приема Комбивира внутрь максимальные концентрации ламивудина и зидовудина (C<sub>max</sub>) отмечались через 0,75 (0,50-2,00) ч и 0,50 (0,25-2,00) ч и составили 1,5 (1,3-1,8) мг/мл и 1,8 (1,5-2,2) мг/мл соответственно.

Степень всасывания ламивудина и зидовудина (основываясь на значении AUC (площадь под кривой «концентрация-время»)) и период полувыведения после приема с пищей были сходными с показателями после приема натошак, хотя скорость всасывания несколько замедлялась.

Прием раскрошенных таблеток вместе с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости не влияет на фармакологические свойства препарата, и следовательно, на клиническое действие. Этот вывод сделан на основе физико-химических и фармакокинетических характеристик действующих веществ при условии, что пациент немедленно принимает 100 % раскрошенной таблетки.

### **Распределение**

Средний кажущийся объем распределения для ламивудина и зидовудина составляет 1,3 и 1,6 л/кг, соответственно. Ламивудин имеет линейную фармакокинетику при использовании в терапевтических

дозах и ограниченно связывается с альбумином плазмы крови (менее 36% сывороточного альбумина *in vitro*). Зидовудин связывается с белками плазмы крови на 34-36%. Таким образом, взаимодействие ламивудина и зидовудина с другими лекарственными препаратами посредством замещения белковых связей маловероятно.

Установлено, что ламивудин и зидовудин проникают в ЦНС и спинномозговую жидкость. Через 2-4 ч после перорального приема отношения между концентрацией ламивудина и зидовудина в ликворе и в сыворотке крови составляют в среднем 0,12 и 0,5, соответственно.

#### **Метаболизм**

Ламивудин выводится из организма преимущественно почками в неизменном виде. Метаболические взаимодействия ламивудина маловероятны ввиду незначительного метаболизма в печени (от 5 до 10%) и низкого связывания с белками плазмы крови.

5'-глюкуронид зидовудина является основным метаболитом в плазме и моче, при этом приблизительно 50-80% от введенной дозы зидовудина выводится путем почечной экскреции. 3'-амино-3'-дезокситимидин определяется в моче после внутривенного введения.

#### **Выведение**

Период полувыведения ламивудина составляет 5-7 ч. Системный клиренс ламивудина составляет приблизительно 0,32 л/ч/кг, при этом почечный клиренс составляет более 70% с участием катионной транспортной системы.

При внутривенном введении зидовудина средний период полувыведения составлял 1,1 ч, а средний системный клиренс – 1,6 л/ч/кг. Почечный клиренс зидовудина составляет 0,34 л/ч/кг посредством клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в почках.

#### **Особые группы больных**

- *Пожилые пациенты*

Фармакокинетика ламивудина и зидовудина не исследовалась у пациентов старше 65 лет.

- *Пациенты детского возраста*

У детей в возрасте старше 5-6 месяцев фармакокинетические показатели зидовудина сходны с показателями у взрослых. Зидовудин хорошо всасывается из кишечника после приема во всех изученных дозировках у взрослых и детей; его биодоступность составляет 60-74%, в среднем 65%. Максимальная концентрация в равновесном состоянии составляет 4,45 мкмоль (1,19 мкг/мл) после приема 120 мг /м<sup>2</sup> зидовудина в форме раствора, и 7,7 мкмоль (2,06 мкг/мл) после приема дозы 180 мг/м<sup>2</sup>. Доза 180 мг/м<sup>2</sup> 4 раза в сутки приводит к такой же системной экспозиции у детей (AUC<sub>24</sub> 10,7 ч·мкг/мл), как и доза 200 мг/м<sup>2</sup> 6 раз в сутки у взрослых (AUC<sub>24</sub> 10,9 ч·мкг/мл).

В исследовании у шести ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 2 до 13 лет оценивалась фармакокинетика зидовудина после приема 120 мг /м<sup>2</sup> 3 раза в сутки и после перехода на дозу 180 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки. Системная экспозиция (AUC и C<sub>max</sub>) в плазме была сходной при двукратном и трехкратном режиме дозирования (суточная доза та же).

В целом, фармакокинетика ламивудина у детей сходна с фармакокинетикой у взрослых пациентов. Однако, абсолютная биодоступность (примерно 55-65%) была снижена у детей в возрасте младше 12 лет. Системный клиренс у детей выше, чем у взрослых, и склонен к снижению по мере взросления, достигая показателей как у взрослых, к 12 годам. Принимая во внимание эти различия, рекомендуемая доза ламивудина у детей (в возрасте от 3 мес. до 12 лет с массой тела от 6 кг до 40 кг) составляет 8 мг/кг/день. После приема этой дозы AUC<sub>0-12</sub> достигает 3800-5300 нг·ч/мл. Последние данные свидетельствуют о том, что экспозиция у детей в возрасте от 2 до 6 лет может быть снижена на 30% по сравнению с другими возрастными группами.

- *Нарушение функции почек*

Вследствие сниженного почечного клиренса выведение ламивудина нарушается при почечной недостаточности. Снижение дозы ламивудина рекомендовано у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин. Концентрация зидовудина в плазме также увеличивается у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

- *Нарушение функции печени*

Снижение глюкуронирования вследствие цирроза печени может повлечь за собой кумуляцию зидовудина. Коррекция доз требуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

- *Беременность*

Беременность не влияет на фармакокинетику ламивудина и зидовудина. Ламивудин и зидовудин обнаруживаются в сыворотке ребенка при рождении в тех же концентрациях, что

и в сыворотке матери и пуповинной крови при родах, что подтверждает теорию пассивного проникновения через гематоплацентарный барьер.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Комбивир показан для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей с массой тела не менее 14 кг.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Комбивир противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к ламивудину, зидовудину или какому-либо другому компоненту этого препарата.

Зидовудин и Комбивир противопоказаны пациентам с тяжелой степенью нейтропении (число нейтрофилов менее  $0.75 \times 10^9/\text{л}$ ) или анемии (уровень гемоглобина менее 7.5 г/дл или 4.65 ммоль/л).

### **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ**

Не рекомендуется применять Комбивир в первые 3 месяца беременности, если только ожидаемая польза для матери не превышает вероятный риск для плода.

Показано, что лечение зидовудином беременных женщин и последующее введение этого препарата новорожденным снижает частоту передачи ВИЧ от матери к плоду. Относительно ламивудина таких данных нет. Следовательно, Комбивир можно назначать беременным женщинам только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Женщинам, которые принимают Комбивир, не рекомендуется кормить ребенка грудью.

У новорожденных и младенцев, которые во время беременности или родов подвергались воздействию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, отмечено небольшое временное повышение в крови уровней вещества, называемого лактатом. Имеются также редкие сообщения о случаях задержки развития и судорожных припадков. В целом, для детей, матери которых во время беременности принимали нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, польза от снижения риска заражения ВИЧ, очевидно, превышает опасность, связанную с побочными эффектами этих препаратов.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Лечение Комбивиром должны проводить врачи, имеющие опыт терапии ВИЧ-инфекции. Комбивир можно принимать независимо от приема пищи.

Для обеспечения точности дозирования таблетки необходимо проглатывать целиком. Для тех пациентов, у которых имеются трудности с проглатыванием, рекомендуется деление и крошение таблеток с добавлением небольшого количества полутвердой пищи или жидкости. Всё количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.

- *Взрослые и подростки с массой тела не менее 30 кг:*  
Рекомендуемая доза препарата Комбивир - по 1 таблетке 2 раза в сутки.
- *Дети с массой тела от 21 до 30 кг:*  
Рекомендуемая доза препарата Комбивир – ½ таблетки утром плюс 1 таблетка вечером.
- *Дети с массой тела от 14 до 21 кг:*  
Рекомендуемая доза препарата Комбивир – по ½ таблетки 2 раза в сутки.
- *Дети с массой тела менее 14 кг:*  
Следует применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

В тех случаях, когда необходимо снизить дозу Комбивира, уменьшить дозу или отменить один из его компонентов (ламивудин или зидовудин), можно применять отдельные препараты ламивудина (Эпивир) и зидовудина (Ретровир) в лекарственных формах таблетки/капсулы и раствор для приема внутрь.

- *Пациенты пожилого возраста:*  
Специфических данных по применению Комбивира у лиц пожилого возраста нет. Однако при лечении пожилых пациентов рекомендуется соблюдать особую осторожность, учитывая возрастные изменения, например изменения гематологических показателей и нарушение функции почек.
- *Пациенты с нарушением функции почек:*  
Поскольку пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) необходимо индивидуально подбирать дозу ламивудина и зидовудина, рекомендуется назначать им отдельные препараты ламивудина и зидовудина.
- *Пациенты с нарушением функции печени:*  
У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени рекомендуется применять

отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

- *Пациенты с гематологическими побочными эффектами:*

При выраженной анемии (содержание гемоглобина менее 9 г/дл или 5,59 ммоль/л) или нейтропении (число нейтрофилов менее  $1,0 \times 10^9$ /л) может потребоваться коррекция дозы зидовудина. При применении препарата Комбивир невозможно индивидуально подобрать дозы ламивудина и зидовудина, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Лечение ВИЧ-инфекции ламивудином и зидовудином в виде монотерапии или в виде комбинации этих препаратов может вызывать побочные эффекты. В отношении многих побочных эффектов неизвестно, обусловлены ли они ламивудином, зидовудином, широким спектром иных препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются следствием основного заболевания. В состав препарата Комбивир входят ламивудин и зидовудин, и поэтому он может вызывать побочные эффекты, характерные для каждого из этих ингредиентов. В настоящее время нет данных о том, что комбинация ламивудина и зидовудина обладает аддитивной токсичностью.

Побочные эффекты были классифицированы по частоте на следующие категории: очень частые  $\geq 1:10$ ; частые:  $\geq 1:100$  и  $< 1:10$ ; нечастые:  $\geq 1:1000$  и  $< 1:100$ ; редкие:  $\geq 1:10\ 000$  и  $< 1:1000$ ; очень редкие:  $< 1/10\ 000$ .

### Ламивудин:

*Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы:* Нечастые: нейтропения, анемия, тромбоцитопения. Очень редкие: истинная эритроцитарная аплазия.

*Нарушения обмена веществ и питания:*

Частые: гиперлактатемия.

Редкие: молочнокислый ацидоз.

Перераспределение/накопление жировой ткани. Частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

*Нарушения со стороны нервной системы:* Частые: головная боль. Очень редкие: парестезии, имеются сообщения о периферической нейропатии, однако ее связь с терапией ламивудином не ясна.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* Частые: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, диарея. Редкие: панкреатит, связь которого с лечением ламивудином не установлена. Повышение уровней сывороточной амилазы.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* Нечастые: транзиторное повышение уровней печеночных ферментов (АСТ, АЛТ).

*Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* Частые: сыпь, алопеция.

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* Частые: артралгия, мышечные нарушения. Редкие: рабдомиолиз.

*Общие и местные реакции:* Частые: усталость, общее недомогание, лихорадка.

### Зидовудин:

*Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы:* Частые: анемия (может потребоваться переливание крови), нейтропения и лейкопения. Эти побочные эффекты чаще возникают при использовании высоких доз зидовудина (1200-1500 мг в сутки), у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (особенно при сниженном костномозговом резерве до начала лечения) и, в частности, у пациентов с числом клеток CD4+ менее 100 в  $1\ \text{мм}^3$ . У некоторых пациентов необходимо снижать дозу зидовудина вплоть до отмены. Нейтропения возникает чаще у тех пациентов, у которых число нейтрофилов, уровень гемоглобина и уровень витамина B12 в сыворотке снижены в момент начала лечения зидовудином. Нечастые: тромбоцитопения и панцитопения (с гипоплазией костного мозга). Редкие: истинная эритроцитарная аплазия. Очень редкие: апластическая анемия.

*Нарушения обмена веществ и питания:*

Частые: гиперлактатемия. Редкие: молочнокислый ацидоз, анорексия.

Перераспределение/накопление жировой ткани: частота этого побочного эффекта зависит от множества факторов, в том числе от конкретной комбинации антиретровирусных препаратов.

*Психические нарушения:* Редкие: тревога и депрессия.

*Нарушения со стороны нервной системы:* Очень частые: головная боль. Частые:

головокружение. Редкие: бессонница, парестезии, сонливость, снижение умственной активности, судороги.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* Редкие: кардиомиопатия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* Нечастые: одышка. Редкие: кашель.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* Очень частые: тошнота. Частые: рвота, боль в животе и диарея. Нечастые: метеоризм. Редкие: пигментация слизистой оболочки рта, извращение вкуса (дисгевзия) и диспепсия, панкреатит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* Частые: повышение уровней печеночных ферментов и билирубина. Редкие: поражения печени, такие, как выраженная гепатомегалия со стеатозом.

*Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* Нечастые: сыпь и зуд. Редкие: пигментация ногтей и кожи, крапивница и потливость.

*Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* Частые: миалгия. Нечастые: миопатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* Редкие: учащенное мочеиспускание

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* Редкие: гинекомастия.

*Общие и местные реакции:* Частые: общее недомогание. Нечастые: лихорадка, генерализованный болевой синдром и астения. Редкие: озноб, боль в груди и гриппоподобный синдром.

#### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Сведения о случаях передозировки Комбивира нет. Вместе с тем есть ограниченные данные о последствиях острой передозировки ламивудина и зидовудина. Ни один из этих случаев не закончился летальным исходом, и состояние всех пациентов нормализовалось. Каких-либо специфических признаков или симптомов описано не было.

В случае передозировки рекомендуется контролировать состояние пациента для своевременного выявления признаков интоксикации и проводить стандартную поддерживающую терапию. Поскольку ламивудин выводится с помощью диализа, при передозировке можно применять непрерывный гемодиализ, однако соответствующего клинического опыта пока нет. По-видимому, гемодиализ и перитонеальный диализ малоэффективны при выведении из организма зидовудина, но ускоряют элиминацию его метаболита (глюкуронида). Более подробные данные содержатся в инструкциях по применению ламивудина и зидовудина.

#### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Поскольку Комбивир содержит ламивудин и зидовудин, он может вступать в любые взаимодействия, характерные для каждого из его компонентов. Вероятность метаболических взаимодействий с ламивудином невелика, так как только небольшая часть введенного препарата подвергается метаболизму и связывается с белками плазмы, а препарат почти полностью выводится почками в неизменном виде. Зидовудин тоже в небольшой степени связывается с белками плазмы, но элиминируется преимущественно посредством печеночного метаболизма до неактивного глюкуронида. Препараты с преимущественным печеночным метаболизмом, особенно посредством глюкуронизации, потенциально могут угнетать метаболизм зидовудина.

Ниже перечислены некоторые лекарственные средства, представляющие классы препаратов, которые необходимо применять с осторожностью на фоне терапии препаратом Комбивир.

*Взаимодействия с участием ламивудина:* Ламивудин преимущественно выводится с помощью катионной транспортной системы, соответственно, следует помнить о возможности взаимодействия препарата Комбивир с теми лекарственными средствами, имеющими тот же путь выведения.

*Триметоприм:* одновременный прием ламивудина и *триметоприма* (одного из компонентов препарата ко-тримоксазол) приводит к повышению концентрации ламивудина в плазме на 40% при приеме этого препарата в терапевтических дозах. Однако пациентам с нормальной функцией почек индивидуального подбора дозы ламивудина не требуется. Ламивудин не влияет на фармакокинетику триметоприма или сульфаметоксазола. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении ко-тримоксазола и препарата Комбивир у пациентов с почечной недостаточностью.

Сопутствующее назначение ламивудина и высоких доз ко-тримоксазола для лечения пневмоцистной пневмонии и токсоплазмоза не изучалось.

*Зальцитабин:* ламивудин может угнетать внутриклеточное фосфорилирование зальцитабина при

одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется применять препарат Комбивир в комбинации с зальцитабином.

Взаимодействия с участием зидовудина:

*Атоваквон:* зидовудин не оказывает влияния на фармакокинетику атоваквона. Однако, фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что атоваквон снижает степень метаболизма зидовудина с до его глюкуронида (в равновесном состоянии площадь под фармакокинетической кривой (AUC) зидовудина увеличивается на 33%, максимальная концентрация в плазме глюкуронида снижается на 19%). При назначении зидовудина в дозах от 500-600 мг/сут. и сопутствующего 3-недельного курса лечения острой пневмоцистной пневмонии атоваквоном увеличение частоты побочных реакций, связанных с повышенной концентрацией зидовудина в плазме, маловероятно.

*Кларитромицин:* всасывание зидовудина снижается при одновременном приеме таблеток кларитромицина. Необходимо соблюдать интервал между приемами кларитромицина и зидовудина как минимум в 2 часа.

*Ламивудин:* одновременный прием зидовудина и ламивудина приводит к повышению на 13% времени воздействия зидовудина и к увеличению на 28% его максимальных концентраций в плазме. Однако, при этом общая экспозиция зидовудина (AUC) значительно не меняется. Зидовудин не влияет на фармакокинетику ламивудина.

*Фенитоин:* у некоторых пациентов, получавших зидовудин в сочетании с *фенитоином*, было выявлено снижение концентрации фенитоина в крови, а в одном случае отмечалось повышение концентрации фенитоина. Эти наблюдения свидетельствуют о необходимости контролировать концентрации фенитоина в крови у пациентов, которые одновременно принимают Комбивир и фенитоин.

*Пробенецид:* по некоторым данным, пробенецид увеличивает средний период полувыведения зидовудина и площадь под фармакокинетической кривой в результате угнетения образования глюкуронида. В присутствии пробенецида снижается почечная экскреция глюкуронида и, возможно самого зидовудина.

*Рифампицин:* ограниченные данные показывают, что при сочетанном приеме зидовудина и рифампицина уменьшается AUC зидовудина на  $48\% \pm 34\%$ . Однако, клиническое значение этого наблюдения неизвестно.

*Ставудин:* зидовудин может ингибировать процесс внутриклеточного фосфорилирования ставудина при их одновременном приеме. Таким образом, не рекомендуется сопутствующее применение комбинации ставудина и препарата Комбивир.

*Другие препараты:* *аспирин, кодеин, морфин, метадон, индометацин, кетопрофен, напроксен, оксазепам, лоразепам, циметидин, клофибрат, дапсон и изопринозин* могут изменять метаболизм зидовудина в результате конкурентного ингибирования процесса глюкуронизации или непосредственного подавления метаболизма зидовудина микросомальными ферментами печени. Перед назначением этих препаратов в сочетании с препаратом Комбивир, особенно для длительного лечения, необходимо оценить возможные лекарственные взаимодействия.

Одновременное применение, особенно для терапии острых состояний, зидовудина и потенциально нефротоксичных или миелосупрессивных препаратов (например, системное введение *пентамидина, дапсона, пириметамин, ко-тримоксазол, амфотерицина, флуцитозина, ганцикловира, интерферона, винкристина, винбластин и доксорубицина*) также может повышать риск побочных эффектов зидовудина. При одновременном назначении препарата Комбивир и любого из этих препаратов следует тщательно контролировать функцию почек и гематологические показатели и при необходимости снижать дозу одного или нескольких препаратов.

Т.к. у некоторых пациентов, несмотря на прием препарата Комбивир, могут развиваться оппортунистические инфекции, может потребоваться назначение дополнительной антимикробной терапии с целью их профилактики. Для такой профилактики применяют *ко-тримоксазол, пентамидин* в форме аэрозоля, *пириметамин и ацикловир*. Ограниченные данные клинических испытаний свидетельствуют об отсутствии выраженного увеличения частоты побочных эффектов зидовудина при его применении одновременно с этими препаратами.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При необходимости индивидуального подбора дозы рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина. Врачам следует руководствоваться информацией по применению этих препаратов.

Несмотря на прием препарата Комбивир или любого другого антиретровирусного препарата, у пациентов могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением врачей, имеющих опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Пациентов следует проинформировать о том, что лечение антиретровирусными препаратами, такими как Комбивир, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или переливании инфицированной крови, поэтому пациенты должны соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Необходимо предупредить пациентов о возможном взаимодействии препарата Комбивир с другими препаратами при их сопутствующем приеме.

### *Гематологические нарушения:*

Возможно развитие анемии, нейтропении и лейкопении (последняя обычно является вторичной по отношению к нейтропении) у пациентов, получающих зидовудин. Эти явления чаще наблюдаются при назначении высоких доз зидовудина (1200-1500 мг/сут) у пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции при сниженном костномозговом резерве до начала лечения.

Поэтому у пациентов, получающих Комбивир, необходимо проводить тщательный контроль гематологических показателей. Указанные гематологические изменения обычно появляются не раньше, чем через 4-6 недель от начала терапии. У пациентов с поздней стадией клинически выраженной ВИЧ-инфекцией анализы крови рекомендуется контролировать не реже одного раза в 2 недели в течение первых трех месяцев терапии, а затем - не реже одного раза в месяц. У пациентов с ранней стадией ВИЧ-инфекции побочные эффекты со стороны системы крови отмечаются редко. Анализы крови можно делать реже, ориентируясь на общее состояние пациентов, например один раз в 1-3 месяца. Может потребоваться специальный набор дозы зидовудина в случае развития тяжелой анемии или миелосупрессии вовремя лечения Комбивиром, а также у пациентов с предшествующим угнетением костного мозга, например при уровне гемоглобина 9 г/дл (5,59 ммоль/л) или количестве нейтрофилов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ . Поскольку индивидуально подобрать дозу Комбивира невозможно, рекомендуется применять отдельные препараты ламивудина и зидовудина.

*Панкреатит:* У пациентов, принимавших ламивудин и зидовудин описаны редкие случаи развития панкреатита. Однако не установлено, вызвано ли это осложнение лекарственными препаратами или основным заболеванием - ВИЧ-инфекцией. Лечение Комбивиром необходимо немедленно прекратить при появлении клинических симптомов или лабораторных данных, свидетельствующих о развитии панкреатита (боль в животе, тошнота, рвота или повышение уровня биохимических маркеров).

*Молочнокислый ацидоз/выраженная гепатомегалия со стеатозом:* У пациентов, принимавших антиретровирусные препараты – аналоги нуклеозидов, в виде монотерапии или в комбинации, в том числе, ламивудин и зидовудин, описаны редкие, но с возможным летальным исходом, случаи молочнокислого ацидоза и выраженной гепатомегалии с жировой дистрофией печени. Большинство случаев регистрировались у женщин. Клинические симптомы молочнокислого ацидоза включают общую слабость, потерю аппетита и внезапную необъяснимую потерю веса, желудочно-кишечные и дыхательные нарушения (одышка и учащение дыхания).

Комбивир следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих факторы риска поражения печени. Прием препарата следует приостановить у пациентов с клиническими и лабораторными симптомами молочнокислого ацидоза или гепатотоксичности (включая гепатомегалию и стеатоз даже в отсутствии повышения уровней трансаминаз).

*Перераспределение подкожно-жировой клетчатки:* У некоторых пациентов, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, возникает перераспределение/накопление жировой ткани, включая центральное ожирение, дорсовисцеральное отложение жира ("горб буйвола"), похудание конечностей и лица, увеличение молочных желез, повышение уровней сывороточных липидов и глюкозы крови. Перечисленные симптомы у пациентов могут наблюдаться вместе или по отдельности.

Хотя один или несколько из перечисленных выше побочных эффектов, связанных с общим

синдромом, который часто относят к липодистрофии, могут вызывать все препараты классов ингибиторов протеазы (ИП) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), данные свидетельствуют о существовании различий между отдельными представителями указанных классов препаратов в способности вызывать эти побочные эффекты.

Следует отметить также, что синдром липодистрофии имеет многофакторную этиологию; например стадия ВИЧ-инфекции, пожилой возраст и продолжительность антиретровирусной терапии играют важную, возможно синергичную роль.

Отдаленные последствия указанных побочных эффектов в настоящее время неизвестны.

Клиническое обследование пациентов должно включать оценку физикальных признаков перераспределения жировой ткани. Следует определять уровни сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо лечить, руководствуясь их клиническими проявлениями.

*Синдром восстановления иммунитета:*

В начале лечения антиретровирусными средствами ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом могут развиваться воспалительные реакции, а также резидуальные оппортунистические инфекции, что иногда приводит к серьезным клиническим последствиям или усилению симптоматики. Обычно такие реакции наблюдаются в течение первых недель или месяцев после начала проведения антиретровирусной терапии.

*Сопутствующий вирусный гепатит В:*

Комбивир следует применять с осторожностью у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, обусловленным хроническим гепатитом В, поскольку в редких случаях возможно развитие обострения гепатита при отмене ламивудина. Необходимо проводить периодический мониторинг функции печени и маркеров репликации вируса гепатита В.

*Сопутствующий вирусный гепатит С:*

Усугубление анемии наблюдалось при сочетанном приеме рибавирина и зидовудина, хотя механизм развития этого явления остается неясным. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение рибавирина и зидовудина, особенно у пациентов с зидовудин-индуцированной анемией в анамнезе. В этих случаях рекомендуется рассмотреть возможность смены режима антиретровирусной терапии с целью отмены зидовудина.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И/ИЛИ ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ**

Не проводилось специального изучения влияния ламивудина и зидовудина на способность управлять автомобилем и работать с техникой. Фармакологические свойства этих препаратов свидетельствуют о низкой вероятности такого влияния. Следует принимать во внимание клиническое состояние пациента, а также характер побочных эффектов ламивудина и зидовудина.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые оболочкой (300 мг зидовудина+150 мг ламивудина).

По 10 таблеток в А1/ПВХ блистер. По 6 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года. Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 30°C, в недоступном для детей месте.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

«ГлаксоОперейшенс Великобритания Лимитед», Великобритания

### **Юридический адрес:**

«GlaxoOperations UK Limited» Priory Street, Ware, Hertfordshire, United Kingdom, SG12 0DJ /

«ГлаксоОперейшенс Великобритания Лимитед» Прайори Стрит, Вэа, Хертфордшир, Великобритания, 2SG12 0DJ.

**За дополнительной информацией обращаться:**

ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»

121614, Москва, ул. Крылатская, д.17, корп.3, эт.5

Бизнес-Парк «Крылатские Холмы»

Тел. (495)777 89 00; факс (495)777 89 04